

PCT/JP 03/08708

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

09.07.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application: 2002年 7月 11日

REC'D 29 AUG 2003

出願番号
Application Number: 特願 2002-202715

WIPO PCT

[ST. 10/C]: [JP 2002-202715]

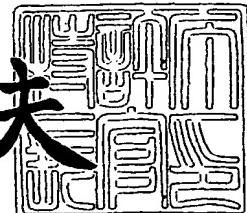
出願人
Applicant(s): ヤマサ醤油株式会社

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 8月 14日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



【書類名】 特許願
【整理番号】 YP2002-012
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 A61K 31/70
【発明者】

【住所又は居所】 千葉県成田市郷部 122-2
【氏名】 遠藤 和樹

【発明者】
【住所又は居所】 神奈川県横浜市金沢区柴町 391
【氏名】 亀井 淳三

【特許出願人】
【識別番号】 000006770
【住所又は居所】 千葉県銚子市新生町 2 丁目 10 番地の 1
【氏名又は名称】 ヤマサ醤油株式会社
【代表者】 濱口 道雄

【手数料の表示】
【予納台帳番号】 056030
【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】
【物件名】 明細書 1
【物件名】 図面 1
【物件名】 要約書 1
【フルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 薬剤誘発性神経障害用医薬組成物

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 シチジン 5' - ニリン酸コリンを有効成分として含有してなる薬剤誘発性神経障害用医薬組成物。

【請求項 2】 薬剤誘発性神経障害が末梢神経障害である、請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 3】 薬剤誘発性神経障害の治療または予防のために使用する、請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 4】 経口投与用の剤型である、請求項 1 記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】

本発明は、シチジン 5' - ニリン酸コリン (CDP-コリン) を有効成分として含有する薬剤誘発性神経障害用医薬組成物に関するものである。

【0002】

【従来の技術】

現在、種々の薬剤の副作用として、末梢神経障害が惹起されることが知られている。末梢神経には知覚神経、運動神経及び自律神経が含まれ、障害部位により様々な症候が発現し、患者の生活の質が著しく損なうため、薬剤の使用には十分な注意が払われている。

末梢神経障害の原因となる主な薬剤としては、抗うつ薬のイミプラミン、アミトリプチン、抗てんかん薬のフェニトイン、カルバマゼピン、バルビタール類、抗結核薬のイソニアジド、エタンプトール、抗生物質のクロラムフェニコール、チアンフェニコール、抗悪性腫瘍薬のシスプラチン、ビンクリスチン、プロカルバジン、パクリタキセル、エイズ治療薬のジデオキシチジンなどが知られている。これらの薬剤以外にも、アミオダロン、金製剤、ジスルフィラムなどが末梢神経障害を起こすことも報告されている。

【0003】

この様な薬剤誘発性神経障害の対処法としては、末梢神経障害を誘発する薬剤の使用を可及的速やかに中止することが最も重要なことであるとされている。

しかし、薬剤の使用を中止したとしても、末梢神経障害は長期にわたり痛みやしびれなどの異常感覚の自覚症状が持続する。さらに、薬剤の中止は、患者本来の疾病的治療を遅らせる意味で、薬剤誘発性神経障害のより望ましい対処法の開発が切望されていた。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

今日的な薬剤誘発性神経障害の対処法のポイントは、薬剤の使用を中止せずに治療を継続しながら、副作用である神経障害の発症や進展をいかに阻止するかにある。

たとえば、抗結核薬であるイソニアジドにより誘発される末梢神経障害に対し、ビタミンB6を併用することで発症予防が可能であることが知られている。また、トリアセチルウリジンが抗癌剤のタキソールにより誘発される末梢神経障害（感覚低下）に有効であることが報告されている [WO00/11952]。

【0005】

しかし、ビタミンB6がイソニアジド以外の薬剤により誘発される神経障害に対して使用されることではなく、多種類の薬剤により誘発される神経障害に対しオールマイティーな有効性を示す薬剤はない。また、上記国際公開公報には、トリアセチルウリジンがタキソール以外の薬剤により誘発される神経障害に対し有効であるか否かはまったく検討されておらず、その示唆もなされていない。さらに、タキソールにより誘発される末梢神経障害の症状も感覚低下のみ示されている。さらに、上記国際公開公報には核酸関連物質として、トリアセチルウリジン以外にCDP-コリンも例示されているが、CDP-コリンは単に例示されているだけで、末梢神経障害に対する有効性を証明したデータは示されていない。

【0006】

【課題を解決するための手段】

かかる実情に鑑み、本発明者らは核酸関連物質の薬剤誘発性神経障害に対する有効性を鋭意検討してきたところ、従来より頭部外傷や脳手術に伴う意識障害な

どの中枢神経系の障害を適応とし、静脈内投与でのみ使用許可されていたCDP-コリンが、驚くべきことに、経口投与で薬剤誘発性神経障害にみられる感覺過敏に優れた改善効果を有することを見出し、本発明を完成させた。

【0007】

したがって、本発明は、CDP-コリンを有効成分として含有してなる薬剤誘発性神経障害用医薬組成物に関するものである。

【0008】

【発明の実施の形態】

本発明の医薬組成物の有効成分であるCDP-コリンは遊離型または塩型のいずれの形態であってもかまわない。塩型としては、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩などを例示することができるが、これに限定されない。その中でも、特に薬学的に許容される塩が好ましい。

【0009】

また、CDP-コリンまたはその塩は、水和物あるいは溶媒和物であってもよく、水和物の場合、CDP-コリンまたはその塩1分子に1～20分子の水が付着または結合した水和物または含水塩を例示することができる。

さらに、CDP-コリンまたはその塩、あるいはそれらの水和物もしくは含水塩は、結晶状、非結晶状いずれの形態のものであっても本発明で使用可能である。

【0010】

このようなCDP-コリンは公知化合物であり、市販品あるいは公知の方法で製造することができる（特公平6-31306号、ヨーロッパ特許329627号、米国特許6057301号など参照）。

【0011】

本発明の医薬組成物は、上述のCDP-コリンと通常の製剤用担体とを混合、製剤化することで、調製することができる。組成物中のCDP-コリンの含有量は0.01% (w/w) 以上、好ましくは1～80% (w/w) の範囲から適宜選択すればよい。

【0012】

製剤用担体としては、製剤分野において常用され、かつCDP-コリンと反応しない物質が用いられる。具体的には、例えば乳糖、ブドウ糖、マンニット、デキストリン、デンプン、白糖、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルデンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム、イオン交換樹脂、メチルセルロース、ゼラチン、アラビアゴム、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、タルク、カルボキシビニルポリマー、酸化チタン、ソルビタン脂肪酸エステル、ラウリル硫酸ナトリウム、グリセリン、脂肪酸グリセリンエステル、精製ラノリン、グリセロゼラチン、ポリソルベート、マクロゴール、植物油、ロウ、流動パラフィン、白色ワセリン、非イオン界面活性剤、プロピレングリコール、水等が挙げられる。

【0013】

剤型としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤、懸濁剤、坐剤、軟膏、ゲル剤、貼付剤、注射剤、点眼剤等が挙げられる。これらの製剤は、上記製剤用担体を適宜使用し、常法に従って調製可能である。

なお、液体製剤の場合には、用時、水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁する形であってもよい。また、錠剤または顆粒剤は周知の方法でコーティングすることも可能である。

【0014】

本発明の医薬組成物の対象疾患は、薬剤誘発性神経障害である。具体的には、抗うつ薬（イミプラミン、アミトリptylinなど）、抗てんかん薬（フェニトイン、カルバマゼピン、バルビタール類など）、抗結核薬（イソニアジド、エタンプトールなど）、抗生素質（クロラムフェニコール、チアンフェニコールなど）、抗悪性腫瘍薬（シスプラチン、ビンクリスチン、プロカルバジン、パクリタキセルなど）、エイズ治療薬（ジテオキシシチジンなど）等の薬剤の投与により誘発される末梢神経障害（たとえば、単一神経が侵されることにより起こるモノニュ

ーロパシー、別々の領域にある2つ以上の神経が侵されることにより起こる多発性モノニューロパシー、多数の神経が同時に侵されることにより起こる多発ニューロパシーなど) であれば、特に限定されない。

本発明の医薬組成物は、末梢神経障害の症状(灼熱感、激痛、しびれ感、感覚低下、筋力低下、筋萎縮、深部腱反射低下など)を改善することが可能であり、薬剤誘発性末梢神経障害の予防及び治療に有効である。

【0015】

本発明の医薬組成物の投与経路は、その剤型によって経口投与、非経口投与、直腸内投与あるいは局所投与のいずれかを選択すればよい。

本発明の医薬組成物の有効成分であるCDP-コリンの投与量は、投与方法、患者の症状、年齢等により異なるが、通常0.01～300mg/kg/日、好ましくは0.05～100mg/kg/日程度であり、単回あるいは分割して投与することができる。

【0016】

【発明の効果】

CDP-コリンを有効成分とする本発明の医薬組成物は、薬剤誘発性神経障害に対し強力な改善効果を有し、安全性にも優れていることから、薬剤誘発性神経障害の予防並びに治療に使用することができる。しかも、経口投与でその効果を発揮することから、患者のQOL (Quality of Life) の向上にも有効である。

【0017】

【実施例】

以下、本発明を実施例をあげて具体的に説明するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

【0018】

実施例1

被検化合物：シチジン5'－ニリン酸コリン・モノナトリウム塩
(CDP-コリン・Na：ヤマサ醤油製)

試験：ビンクリスチン誘発知覚神経障害マウスを用いた熱的侵害刺激受容閾値解析試験(in vivo)

【0019】

(1) ピンクリスチン誘発知覚神経障害マウスの作製

1群10匹のICR系雄性マウス（7週齢）の腹腔内に、注射用生理食塩水に溶解したピンクリスチン（初回のみ0.05mg/kg、2回目以降0.125mg/kg）を週2回、10週間投与して知覚神経障害を誘発した。

(2) CDP-コリンの投与

CDP-コリン・Naは蒸留水に溶解し、ピンクリスチンと同日に投与開始し500mg/kgの投与量で1日1回10週間経口投与した。

【0020】

(3) 热的侵害刺激受容閾値解析試験

テイルーフリック試験にて行なった。すなわち、マウスの尾に光熱刺激を加え、熱さを感じて尾を動かすまでの反応潜時を測定した。

正常群、ピンクリスチン投与群、ピンクリスチン投与群にCDP-コリンを500mg/kg投与した群の反応潜時の測定結果を図1に示す。なお、図中、測定値は、10匹の反応潜時の平均値±S.E.を示し、*は正常群との有意差（ $P < 0.05$ ）を示す。

【0021】

図1から明らかなように、正常群と比較し、ピンクリスチン投与群では反応潜時が有意に短くなり、感覚過敏と類似の症状が観察された。

このピンクリスチン投与群において観察される知覚神経障害に対し、CDP-コリンを500mg/kg投与した場合、上記の神経障害がほぼ完全に抑制され、反応潜時は正常群と変化ないレベルであった。

この結果より、CDP-コリンは薬剤誘発性神経障害に経口投与で優れた効果を示すことが明らかとなった。

【0022】

【図面の簡単な説明】

【図1】

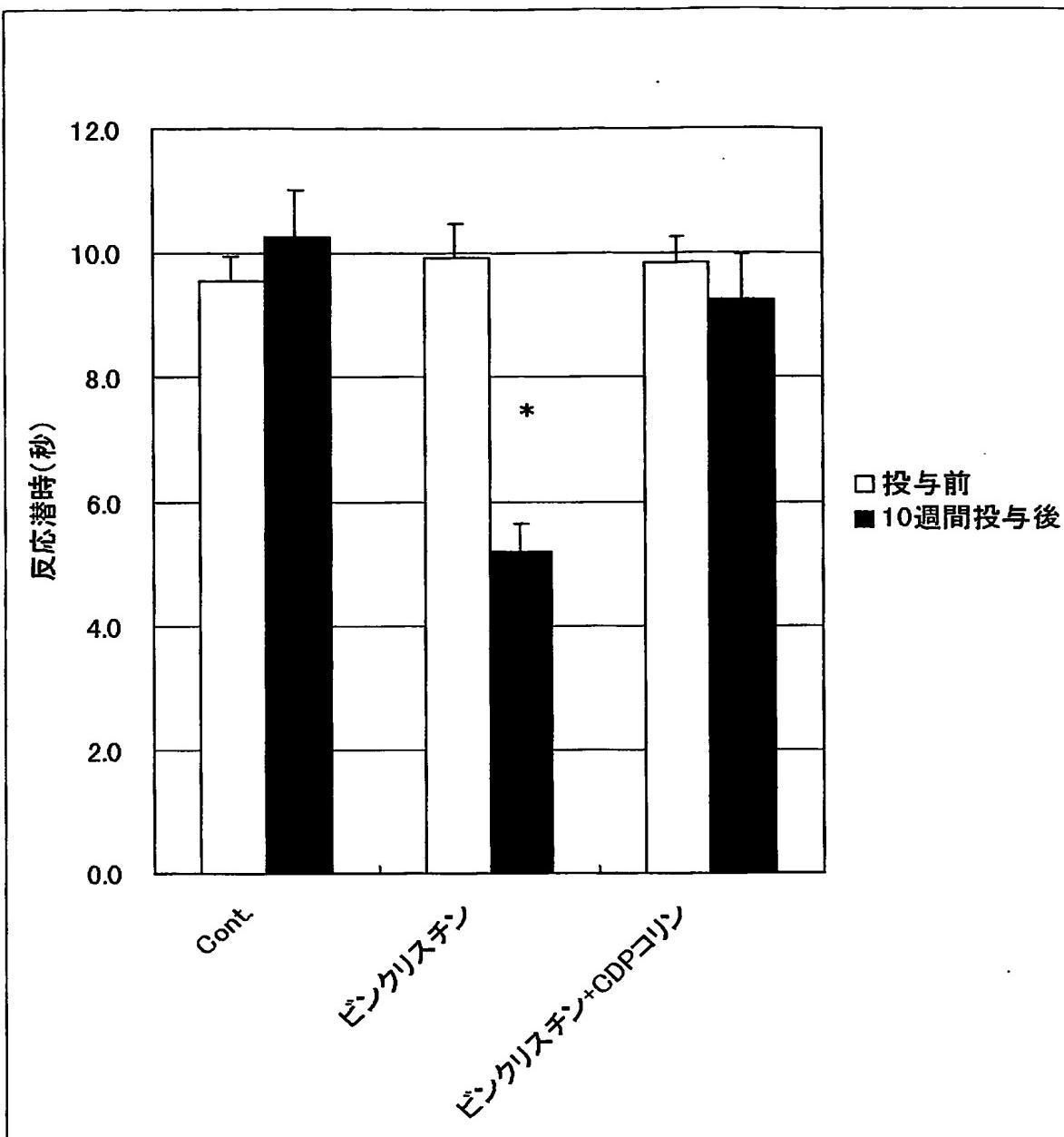
図1は、熱的侵害刺激受容閾値解析試験の結果を示したものである。縦軸は反応潜時（秒）を示す。

BEST AVAILABLE COPY

【書類名】

図面

【図 1】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】

今日的な薬剤誘発性神経障害の対処法のポイントは、薬剤の使用を中止せずに治療を継続しながら、副作用である神経障害の発症や進展をいかに阻止するかにあり、そのための優れた治療効果を有し、かつ安全性の高い薬剤誘発性神経障害用薬を提供する。

【解決手段】

シチジン 5' - ニリン酸コリン (C D P - コリン) を有効成分として含有してなる薬剤誘発性神経障害用医薬組成物に関する。本発明の医薬組成物は、薬剤誘発性神経障害に対し強力な改善効果を有し、安全性にも優れている。

認定・付加情報

特許出願の番号 特願2002-202715
受付番号 50201017260
書類名 特許願
担当官 第五担当上席 0094
作成日 平成14年 7月12日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成14年 7月11日

次頁無

出証特2003-3065533

特願 2002-202715

出願人履歴情報

識別番号 [000006770]

1. 変更年月日 1990年 8月 6日

[変更理由] 新規登録

住所 千葉県銚子市新生町2丁目10番地の1
氏名 ヤマサ醤油株式会社